

· 基础研究 ·

电针调控 L1CAM 表达在阿尔茨海默病神经保护中的作用

杨学花 卫哲 周赞华

丽水学院医学院, 丽水 323000

通信作者: 卫哲, Email: weizhe315@126.com

【摘要】 目的 观察电针干预对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及神经细胞粘附分子 L1 (L1CAM) 表达的影响。**方法** 采用随机数字表法将 30 只雄性 APP/PS1 小鼠分为模型组、电针组及非穴组, 每组 10 只小鼠, 另取 10 只 C57BL/6 小鼠纳入对照组。电针组小鼠给予电针刺激百会、肾俞穴, 电刺激频率 50 Hz, 连续波, 电流强度 1 mA, 每天刺激 1 次, 连续干预 14 d; 非穴组小鼠在百会、肾俞穴附近给予电针刺激, 其它操作均与电针组相同; 模型组、对照组小鼠均继续常规饲养, 未给予电针等特殊处理。于干预后采用 Morris 水迷宫实验检测各组小鼠行为学改变, 选用 Western blot 技术检测各组小鼠海马组织中 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达水平。**结果** 与对照组 Morris 水迷宫定位航行实验结果比较, 模型组在第 1, 2, 3, 4, 5 天时的逃避潜伏期均显著延长 ($P < 0.05$)。与模型组结果比较, 电针组在第 2, 3, 4, 5 天时逃避潜伏期均显著缩短 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 电针组 L1CAM 蛋白表达量明显上调 ($P < 0.05$), PTEN 及 p53 蛋白表达量均显著下调 ($P < 0.05$)。与电针组比较, 非穴组在第 2, 3, 4, 5 天时逃避潜伏期均明显延长 ($P < 0.05$), L1CAM 蛋白表达量下调 ($P < 0.05$), PTEN 及 p53 蛋白表达量均显著上调 ($P < 0.05$)。通过相关性分析发现, 实验小鼠逃避潜伏期与 L1CAM 表达水平呈负相关性 ($P < 0.05$), 与 p53、PTEN 表达水平呈正相关性 ($P < 0.05$)。**结论** L1CAM 参与实验小鼠学习记忆过程, 电针穴位可改善 AD 小鼠学习记忆功能, 其作用机制可能与促进海马组织中 L1CAM 蛋白表达、抑制 PTEN 及 p53 蛋白表达有关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 电针; L1CAM; Morris 水迷宫

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY20H270001); 浙江省医药卫生科技项目 (2021RC148); 丽水市本级重点研发计划项目 (2022ZDYF21); 浙江省大学生科技创新活动计划项目 (2022R434A014); 国家大学生创新创业训练计划项目 (202210352003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.03.001

The role of electroacupuncture in regulating cell adhesion molecule L1 expression and in neuroprotection in Alzheimer's disease

Yang Xuehua, Wei Zhe, Zhou Zanhua

Lishui College School of Medicine, Lishui 323000, China

Corresponding author: Wei Zhe, Email: weizhe315@126.com

【Abstract】 Objective To observe any effect of electroacupuncture on the expression of L1 cell adhesion molecule (L1CAM) in mice modeling Alzheimer's disease (AD) and also any effect on learning and memory. **Methods** Thirty male APP/PS1 mice were randomly divided into a model group, an electroacupuncture (EA) group, and a no acupuncture (NA) group, each of 10. All the animals were modeled as AD. Ten C57BL/6 mice served as a control group. The mice in the EA and NA groups were given continuous 50Hz EA at a current intensity of 1mA at and near the Baihui (GV20) and Shenshu (BL23) acupoints, respectively, once a day for 14 days, while the other two groups were not given any EA. The mice in the model and control groups continued to be routinely fed without any special treatment such as electroacupuncture. After the intervention, any behavioral changes were evaluated by using a Morris Water Maze, and the expression of L1CAM, PTEN and p53 protein in the hippocampus of each group was detected using western blotting. **Results** Compared with the control group, the escape latency in positioning navigation experiments was significantly longer in the model group on the first 5 days of Morris Water Maze testing. Compared with the model group, the escape latency was significantly shorter in the EA group on days 2 to 5 of the Morris Water Maze testing, and the expression of L1CAM had increased significantly in the electroacupuncture group compared with the model group while PTEN and p53 expression had decreased significantly. The average escape

latency of the NA group was significantly longer than that of the model group on days 2 to 5 of the Morris Water Maze testing. The average L1CAM expression in the NA group had decreased significantly, and the expression of PTEN and p53 protein had increased significantly more than in the EA group. The escape latency was negatively correlated with L1CAM expression but positively correlated with p53 protein and PTEN expression. **Conclusion** L1CAM is involved in learning and memory processes, at least in mice. Electroacupuncture can improve the learning and memory of mice modeling Alzheimer's, which may be due to its promoting the expression of L1CAM and inhibiting the expression of PTEN and p53.

[Key words] Alzheimer's disease; Electroacupuncture; Cell adhesion molecule L1; Morris water maze

Funding: The Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY20H270001); a Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province (2021RC148); a Key Research and Development Project of Lishui City (2022ZDYF21); a Science and Technology Innovation Activity Project of Zhejiang Undergraduates (2022R434A014); the National Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students (202210352003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.03.001

随着全球老龄化进程加速,针对阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的发病机制研究已成为医学界广泛关注的热点。相关研究发现,由 β 淀粉样蛋白聚集所形成的神经炎性斑块(neuritic plaque, NP)与由过度磷酸化 Tau 蛋白所形成的神经纤维缠结(neuro fibrillary tangles, NFTs)相互作用共同促进 AD 神经元的病理进程^[1]。细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAM)在维持神经突触功能及稳定性方面具有重要作用,其中神经细胞粘附分子 L1(the L1 family of cell adhesion molecules, L1CAM)主要分布于神经细胞及胶质细胞中^[2],对神经髓鞘形成具有重要影响^[3],如 L1CAM 可促进脊髓损伤斑马鱼和小鼠神经修复,减缓神经退行性病变^[4-6]。在 AD 发病过程中, $A\beta$ 蛋白沉积可改变神经突触状态,诱导神经毒性发生;有越来越多的学者发现,AD 患者的一系列症状始于由 β 淀粉样蛋白沉积所导致的脑内海马区神经元突触功能缺失^[7]。针灸在防治与衰老相关疾病方面具有确切疗效,近年来采用针灸治疗 AD 患者也逐渐引起临床关注^[8-9]。目前关于神经损伤后针灸调控 L1CAM 的可能作用机制鲜见报道,笔者前期研究发现电针可诱导脊髓损伤小鼠 L1CAM 表达,促进神经损伤修复^[6,10]。基于此,本研究拟观察电针干预对 AD 小鼠脑组织 L1CAM 以及相关下游蛋白表达的影响,并分析其行为学表现与 L1CAM 表达的相关性。

材料与方法

一、实验动物

分别选取 30 只雄性 APP/PS1 双转基因小鼠(基因型 T,月龄 4 个月)及 10 只雄性 C57BL/6 小鼠(月龄 4 个月),所有小鼠均来源于南京大学实验动物研究所,在恒温、恒湿无特定病原体(specific pathogen

free, SPF)级环境下饲养,保持室温、湿度适宜,12 h/12 h 明暗交替光照,所有小鼠在实验前均适应喂养 1 周。整个动物实验过程均遵守实验动物伦理学相关规定。

二、主要试剂及仪器

本研究主要试剂包括抗小鼠 p-mTOR 抗体(美国 Santa Cruz 公司, SC-293133)、抗小鼠 PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)抗体(美国 Santa Cruz 公司, SC-7974)、抗小鼠甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(美国 Santa Cruz 公司, SC-365062)、抗小鼠 L1CAM 抗体(英国 Abcam 公司, AB24345)及预染蛋白 Marker(德国 ThermoScientific 公司)等。主要实验仪器包括 KWD808 II 型电脉冲治疗仪(广州英迪电子医疗设备公司出品)、0.25 mm $\times$ 13 mm 针灸针(中研太和医药公司出品)等。

三、动物分组及干预

采用随机数字表法将 30 只 APP/PS1 小鼠分为模型组、电针组及非穴组,每组 10 只小鼠,将 10 只 C57BL/6 小鼠纳入对照组。电针组给予电针干预,将小鼠俯卧位固定,根据小鼠针灸穴位图谱在其顶骨正中选取“百会”穴(GV20),在第 2 腰椎下两旁选取“肾俞”穴(BL23),百会穴向前平刺 3~5 mm,肾俞穴稍向内斜刺 5 mm,然后将针灸针与 KWD808 II 型电针治疗仪相连,百会穴接负极,肾俞穴接正极,左、右侧肾俞穴每日交替刺激,电针参数设置连续波,电刺激频率 50 Hz,电流强度 1 mA,留针 20 min,每天治疗 1 次,治疗 7 d 为 1 个疗程,每个疗程结束后休息 1 d,共治疗 2 个疗程。模型组及对照组小鼠均常规饲养,未给予特殊干预。非穴组小鼠在百会、肾俞穴附近给予电针刺激,除针刺部位不同外,其它操作均与电针组相同。

四、各组小鼠行为学检查

于干预后(针灸 2 个疗程结束后次日)对各组小鼠进行 Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM)测试^[11],包括定位航行实验和空间探索实验。具体训练方法如下:训练前 2 h 将大鼠带到水迷宫检测室让其熟悉环境,水迷宫实验设备是一个由不锈钢材料制成的圆形水池(直径 180 cm,高度 60 cm),水迷宫注水液面应高于平台 1.5 cm 左右,控制水温在 22~25 ℃ 范围。定位航行实验:将水池分为西南(southwest, SW)、西北(northwest, NW)、东北(northeast, NE)和东南(southeast, SE)共 4 个象限,隐蔽平台所在象限为目标象限,平台置于在水面下 1 cm 处。在最初 5 d 实验中,先将小鼠放在平台上 15 s,然后将小鼠面朝池壁、腹部朝下轻轻置入水中,记录小鼠在水中寻找平台并顺利爬上平台停留 3 s 所需的时间(即逃避潜伏期)。每天每个象限均训练 1 次,先后顺序随机。若小鼠在 90 s 内仍未找到平台,则将其引导至平台,让它停顿 15 s 后再取走小鼠。每个象限训练间隔 15 min。空间探索实验:在第 6 天拆除隐藏平台,把小鼠放在与上次训练时一样的地方,记录 90 s 内小鼠在水池内穿越原平台位置的次数及小鼠在原平台位置象限游泳的时间和路径。各组小鼠在水池中的所有游泳数据均由位于水池上方的摄像机实时记录。

五、蛋白免疫印迹检测

各组小鼠于 MWM 测试结束后次日进行 PBS 灌注、断颈处死并取脑,采用 Western blot 技术检测各组小鼠海马组织中 L1CAM、pmTOR、第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因蛋白(phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten, PTEN)及肿瘤抑制蛋白 p53(tumor suppressor protein 53, P-53)等下游相关分子蛋白表达。参照相关文献报道^[10]及试剂盒说明书分别进行配胶、上样、电泳、转膜、丽春红染色、封闭、孵育一抗及二抗等一系列操作。待二抗孵育完成后,将样品回收保存于-20 ℃ 冰箱中,在摇床上采用 0.1% 三羟甲基氨基甲烷盐缓冲液(tris-buffered saline with tween-20, TBST)清洗聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF) 3 次,每次 5 min。将电化学发光液(electrochemiluminescence, ECL) A 液与 B 液按 1:1 比例混合并均匀覆盖到 PVDF 膜上,采用 Alpha Fluor Chem Q 凝胶成像系统进行蛋白条带显影及拍照。

六、统计学方法

本研究采用 SPSS 21.0 版统计学软件包进行数据分析,所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析、Turkey 检验、Pearson 相关性分析等进行统计比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义或具有显著相关性。

结 果

一、各组小鼠 MWM 测试结果比较

与对照组 MWM 测试结果比较,模型组逃避潜伏期在第 1, 2, 3, 4, 5 天时均显著延长($P < 0.05$);与模型组 MWM 测试结果比较,电针组逃避潜伏期在第 2, 3, 4, 5 天时均显著缩短($P < 0.05$);与电针组 MWM 测试结果比较,非穴组逃避潜伏期在第 2, 3, 4, 5 天时均明显延长($P < 0.05$)。第 6 天撤除平台后与对照组比较,模型组穿越平台次数明显减少($P < 0.01$);与模型组比较,电针组穿越平台次数有增加趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体情况见图 1。

二、各组小鼠 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达比较

与对照组比较,模型组 L1CAM 蛋白表达量明显下调($P < 0.05$), PTEN 及 p53 蛋白表达量均显著上调($P < 0.05$);与模型组比较,电针组 L1CAM 蛋白表达量明显上调($P < 0.05$), PTEN、p53 蛋白表达量均显著下调($P < 0.05$);与电针组比较,非穴组 L1CAM 蛋白表达量明显下调($P < 0.05$), PTEN 及 p53 蛋白表达量明显上调($P < 0.05$)。具体情况见图 2。

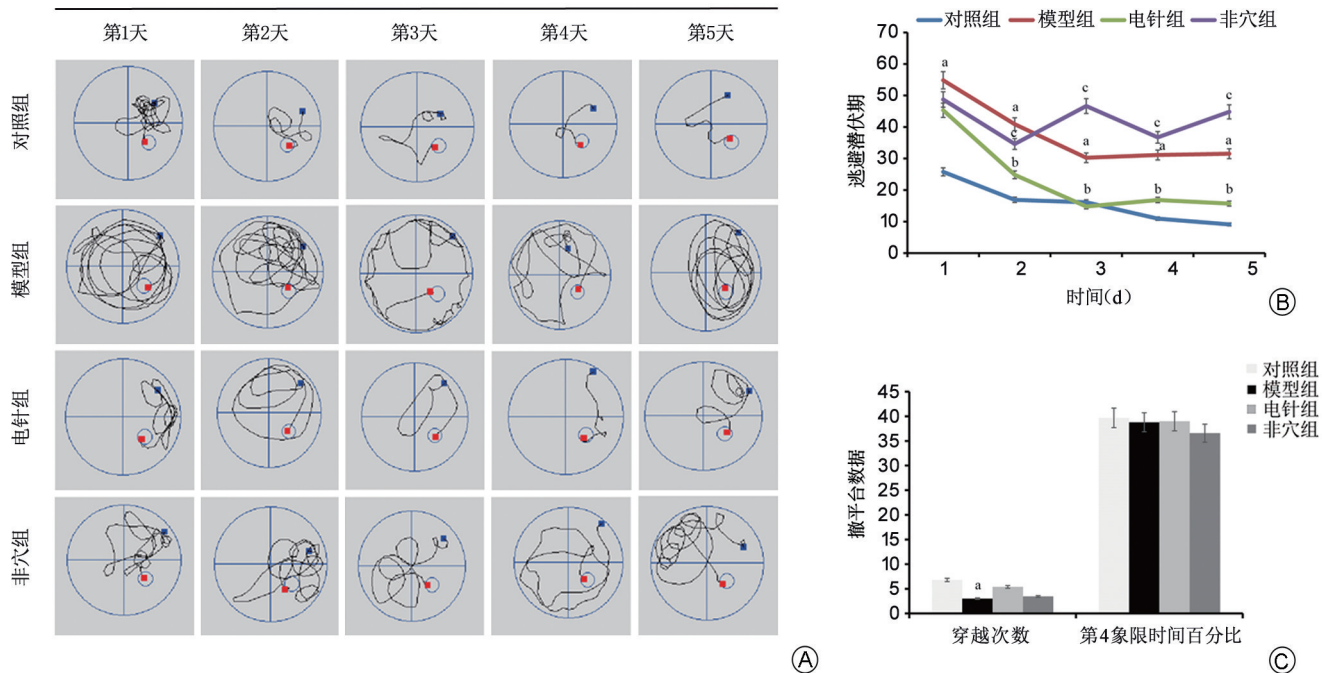
三、小鼠逃避潜伏期与 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达的相关性分析

通过 Pearson 相关性分析发现,小鼠逃避潜伏期与海马组织中 L1CAM 蛋白表达水平呈负相关性($P < 0.05$),与 p53、PTEN 蛋白表达水平呈正相关性($P < 0.05$),具体情况见图 3。

讨 论

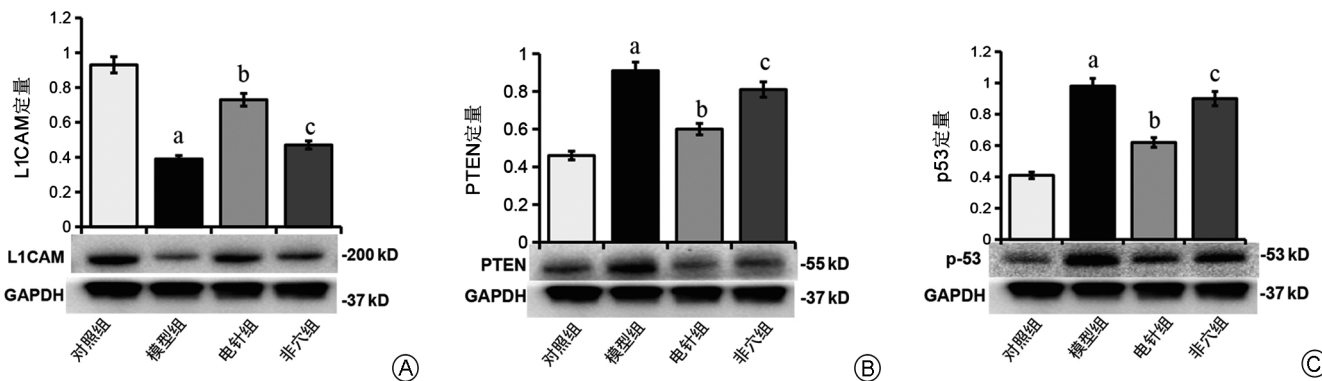
本研究在前期探讨电针调控脊髓损伤小鼠 L1CAM 及其下游分子表达的基础上,进一步观察电针百会、肾俞穴对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达的影响。通过水迷宫实验观察电针对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠学习记忆功能的影响,结果显示电针“百会”、“肾俞”穴可缩短小鼠 MWM 测试逃避潜伏期,同时增加穿越平台次数。MWM 逃避潜伏期为水迷宫定位航行实验的重要观察指标,其结果能反映动物学习能力情况,而平台穿越次数则代表动物记忆平台空间位置的保持能力^[5],可见电针干预以改善 APP/PS1 转基因 AD 小鼠学习能力为主。另外,本研究还发现电针能促进 APP/PS1 转基因 AD 小鼠海马组织中 L1CAM 表达,抑制 PTEN、p53 表达;与模型组比较,电针非穴部位不能显著缩短 MWM 测试逃避潜伏期,也不能促进海马组织中 L1CAM 表达及抑制 PTEN、p53 表达。通过 Pearson 相关性分析发现,实验小鼠逃避潜伏期与其海马组织中 L1CAM 蛋白表达呈负相关性,而与 p53、PTEN 蛋白表达水平呈

治疗后



注:A 为治疗后 1~5 d 各组小鼠定位航行实验轨迹图;B 为定位航行实验各组小鼠逃避潜伏期;C 为空间探索实验各组小鼠穿越平台次数及穿越第 4 象限时间百分比;与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与电针组比较,^c $P<0.05$

图 1 各组小鼠 Morris 水迷宫测试结果比较



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与电针组比较,^c $P<0.05$

图 2 各组小鼠海马组织 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达比较

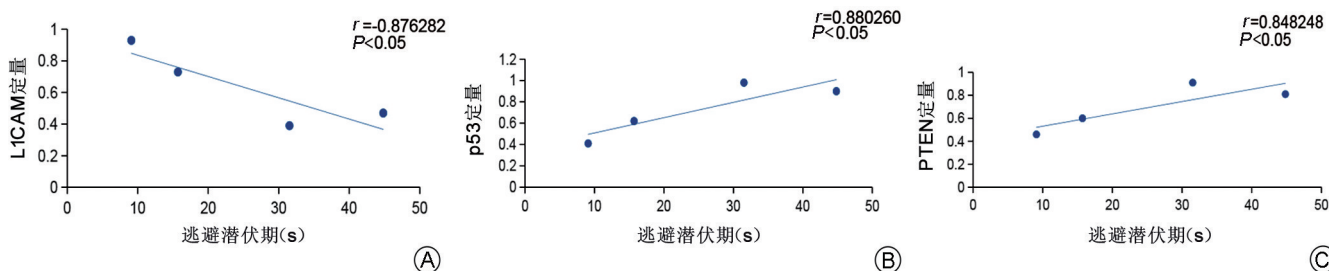


图 3 实验小鼠逃避潜伏期与 L1CAM、PTEN 及 p53 蛋白表达的相关性分析

正相关性。由此推测,电针能通过调控 L1CAM、PTEN 及 p53 表达而改善 APP/PS1 转基因 AD 小鼠学习记忆功能。

当前有大量文献报道,针灸干预(如针刺督脉或头部穴位等)对 AD 患者具有一定疗效,并发现针灸能通过调节神经递质释放、保护神经元、提高神经营养因子含量、抑制脑组织炎症反应、上调自噬活性水平等途径达到治疗 AD 目的^[12-15],但确切作用机制仍需进一步探讨。有研究发现,不同频率电针干预对 AD 的治疗效果亦不相同,如 50 Hz 电针较 2 Hz 电针能更显著提高 AD 大鼠学习记忆能力,增强神经突触可塑性^[16-17]。因此本研究选择 50 Hz(连续波)电针治疗 AD 模型小鼠,并从“益肾调督”角度选择百会、肾俞穴作为针刺靶点,以初步探讨电针治疗对 AD 小鼠的神经保护作用机制。

L1CAM 在受损神经修复中具有重要作用,同时其下游分子 PTEN 及肿瘤抑制蛋白 p53 在神经突生长、突触发育以及轴突可塑化进程中亦发挥重要影响^[18-20]。有学者发现,抑制 PTEN 表达可作为修复受损神经的干预策略之一,对受损神经功能恢复具有重要意义^[21]。P53 是一种促细胞凋亡基因,在正常细胞中表达量较少,但在缺血、缺氧等条件刺激下,P53 蛋白表达亦会显著增加,如一些中枢神经系统疾病(包括 AD、帕金森病、缺血性脑血管病等)患者在出现脑细胞凋亡同时,还通常伴有大量 p53 蛋白表达^[18-19]。另有研究报道,神经病理性疼痛动物模型的学习记忆能力下降,其海马组织中 p53 蛋白表达量明显增加^[20]。在机体应激条件下,P53 激活能导致神经元神经突缩短或神经元活性降低;本课题组前期研究发现,L1CAM 的胞内区域可直接与酪蛋白激酶 2 α 亚基(casein kinase 2 α subunit,CK2 α)结合,而敲除 L1CAM 基因能导致 CK2 α 去磷酸化,L1CAM 突变体能减弱 L1CAM 与 CK2 α 的结合能力,导致 PTEN 及 p53 含量升高,从而抑制神经元神经突生长;反之在神经细胞中过表达 L1CAM 能促进 CK2 α 磷酸化,同时还能提高 CK2 α 含量,下调 PTEN 及 p53 蛋白表达水平^[22]。另外还有研究表明,抑制 PTEN、p53 活性能促进神经元存活及神经突生长,同时激活 L1CAM 能抑制 PTEN 及 p53 功能,从而促进神经元存活及神经突生长并形成新的神经通路,从而发挥神经保护作用^[23]。

总之,本研究在前期实验基础上进一步观察电针穴位对 AD 小鼠海马组织 L1CAM 及其下游分子蛋白的调控作用,发现 L1CAM 表达水平与 AD 小鼠水迷宫实验逃避潜伏期具有负相关性,而 PTEN 及 p53 水平与逃避潜伏期具有正相关性,推测上调 L1CAM 蛋白表达、抑制 PTEN、p53 蛋白表达可提高 AD 小鼠学习

记忆能力。此外,本研究还发现电针穴位能调控 AD 小鼠海马组织中 L1CAM 及下游蛋白分子表达,从而发挥神经修复及保护作用,而关于 L1CAM 在电针治疗 AD 过程中的信号传导通路仍需深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Bart DS, Eric K. The cellular phase of Alzheimer's disease[J]. Cell, 2016, 164(4): 603-615. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
- [2] Tang DY, Yu Y, Zhao XJ, et al. Single chain fragment variable antibodies developed by using as target the 3rd fibronectin type III homologous repeat fragment of human neural cell adhesion molecule L1 promote cell migration and neuritogenesis[J]. Exp Cell Res, 2015, 330(2): 336-345. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.10.021.
- [3] Guseva D, Loers G, Schachner M. Function-triggering antibodies to the adhesion molecule L1 enhance recovery after injury of the adult mouse femoral nerve[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112984. DOI: 10.1371/journal.pone.0112984.
- [4] Yoo M, Lee GA, Park C, et al. Analysis of human embryonic stem cells with regulatable expression of the cell adhesion molecule L1 in regeneration after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(6): 553-564. DOI: 10.1089/neu.2013.2886.
- [5] Gallistel CR, Tucci V, Nolan PM, et al. Cognitive assessment of mice strains heterozygous for cell-adhesion genes reveals strain-specific alterations in timing[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369(1637): 20120464. DOI: 10.1098/rstb.2012.0464.
- [6] Wei Z, Wang Y, Zhao WJ, et al. Electro-acupuncture modulates L1 adhesion molecule expression after mouse spinal cord injury[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(1): 37-52. DOI: 10.1142/S0192415X17500045.
- [7] Sahu S, Zhang Z, Li R, et al. A small organic compound mimicking the L1 Cell adhesion molecule promotes functional recovery after spinal cord injury in zebrafish[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 859-878. DOI: 10.1007/s12035-016-0254-z.
- [8] Wang YY, Yu SF, Xue HY, et al. Effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 6(12): 98. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00098.
- [9] Huang JK, Shen M, Qin XH, et al. Acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 27(12): 574023. DOI: 10.3389/fnagi.2020.574023.
- [10] 卫哲, 周赞华. 夹脊电针对脊髓损伤小鼠运动功能及凋亡蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 219-222. DOI: 10.7661/j.cjim.20170805.308.
- [11] Lin R, Li L, Zhang Y, et al. Electroacupuncture ameliorate learning and memory by improving N-acetylaspertate and glutamate metabolism in APP/PS1 mice[J]. Biol Res, 2018, 51(1): 21. DOI: 10.1186/s40659-018-0166-7.
- [12] Liu W, Zhuo P, Li L, et al. Activation of brain glucose metabolism ameliorating cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice by electroacupuncture[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112: 174-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.024.
- [13] 张琳琳, 宋宛珊, 王凯, 等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1200-1208. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.058.
- [14] 朱晶, 国海东, 邵水金. 针灸治疗阿尔茨海默病机制的研究进展

- [J]. 针刺研究, 2012, 37 (5): 422-427. DOI: CNKI: SUN: XCYJ.0. 2012-05-020.
- [15] 罗琴琴, 杜艳军. 针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (3): 594-597. DOI: CNKI: SUN: LNZY.0. 2014-03-091.
- [16] Tu CH, MacDonald I, Chen YH. The effects of acupuncture on glutamatergic neurotransmission in depression, anxiety, schizophrenia, and Alzheimer's disease; a review of the literature[J]. Front Psychiatry, 2019, 12(10): 14. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00014. eCollection 2019.
- [17] 沈沉, 沈峰, 康慧, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马 COX-2、iNOS 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15 (3): 3-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2013.03.01.
- [18] Wei Z, Zhao WJ, Schachner M. Electroacupuncture restores locomotor functions after mouse spinal cord injury in correlation with reduction of PTEN and p53 expression[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11 (16): 411. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00411.
- [19] Kotelevets L, Trifault B, Chastre E, et al. Posttranslational regulation and conformational plasticity of PTEN[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(7): a036095. DOI: 10.1101/cshperspect.a036095.
- [20] Sanaz DH, Yael F, Amnon HZ, et al. P53 regulates its own expression by an intrinsic exoribonuclease activity through AU-rich elements[J]. J Mol Med, 2020, 98 (3): 437-449. DOI: 10.1007/s00109-020-01884-0.
- [21] Walker CL, Liu NK, Xu XM. PTEN/PI3K and MAPK signaling in protection and pathology following CNS injuries[J]. Front Biol, 2013, 8 (4): 134-154. DOI: 10.1007/s11515-013-1255-1.
- [22] Ji DG, Li L, Shi YM, et al. Genetic ablation of receptor for advanced glycation end products promotes functional recovery in mouse model of spinal cord injury[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 390: 215-223. DOI: 10.1007/s11010-014-1972-z.
- [23] Wang Y, Schachner M. The intracellular domain of L1CAM binds to casein kinase 2 α and is neuroprotective via inhibition of the tumor suppressors PTEN and p53[J]. J Neurochem, 2015, 133 (6): 828-843. DOI: 10.1111/jnc.13083.
- (修回日期: 2022-07-23)
(本文编辑: 易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的作者署名与志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须不折不扣地执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义: (1) 标明论文的责任人, 文责自负。(2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录; 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶; 也是作者对医学事业做出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标; 是应得的荣誉; 也是论文版权归作者的一个声明。(3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再做更改; 作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2. 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者。(2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有 1 位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定 1 位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时, 在论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通信作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列 1 位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 对确实给予了帮助的单位或个人, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 为了抢先发表, 而不公开志谢和说明。(2) 出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3) 以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在被志谢中。被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3) 协助诊断和提出重要建议的人。(4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5) 做出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 阐明其支援的性质。(6) 其他需志谢者。